

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **58-109414**

(43)Date of publication of application : **29.06.1983**

(51)Int.Cl. **A61K 9/26**

(21)Application number : **56-208122** (71)Applicant : **TEISAN SEIYAKU KK**

(22)Date of filing : **24.12.1981** (72)Inventor : **ITO NOBUHIRO**
MURAKAMI TOSHIKUMI
OKIMOTO MASAYUKI

(54) TABLET PREPARATION AND ITS PRODUCTION**(57)Abstract:**

PURPOSE: A tablet that is composed of a plurality of substantially spherical granules, thus having both merits of tablet and granule as well as gradually releasing, long-lasting or enteric properties.

CONSTITUTION: The objective tablet contains a plurality of gradually releasing and/or enteric granules of substantially spherical shape inside. Especially, it is preferred for the tablet to contain medicinal substances in the parts other than the granules and for the granules to occupy less than 50wt% in the tablet.

Further, the bulk density of the spherical granules is preferably larger than 0.5g/cm³. The objective tablet is prepared by forming the spherical granules with gradually releasing and/or enteric properties by the centrifugal fluid coating method, mixing the granules with the powder for the tablets and tabletting by the dry method.

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭58-109414

⑫ Int. Cl.³
 A 61 K 9/26

識別記号 庁内整理番号
 7057-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)6月29日
 発明の数 2
 審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 細剤及びその製造方法

⑮ 特 願 昭56-208122
 ⑯ 出 願 昭56(1981)12月24日
 ⑰ 発明者 伊藤述弘
 東京都杉並区松庵2-11-32
 ⑱ 発明者 村上敏史

日野市多摩平3-18-4

⑲ 発明者 沖元正幸
 相模原市宮下3-6-8
 ⑳ 出願人 帝三製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2-9
 ㉑ 代理人 弁理士 前田純博

明細書

1. 発明の名称

細剤及びその製造法

2. 特許請求の範囲

1. 徐放性及び/又は腸溶性の実質的に球形の顆粒を複数個その内部に含有する細剤。
2. 細剤の内部の顆粒以外の部分にも薬物を含有する、特許請求の範囲第1項記載の細剤。
3. 細剤中において顆粒の占める割合が50重量%以下である、特許請求の範囲第1項記載の細剤。
4. 球形の顆粒の嵩密度が0.5以上である、特許請求の範囲第1項記載の細剤。
5. 徐放性及び/又は腸溶性の球形の顆粒を遠心流動コーティング法で製造し、次いで該顆粒を他の打錠用原料粉末と混合し、乾式法により打錠することを特徴とする細剤の製造法。
6. 発明の詳細な説明
 本発明は、徐放性、持続性又は腸溶性等の性

質を有する細剤に関するものである。

従来、徐放性、持続性又は腸溶性等の性質を有する細剤としては、例えば有核錠、多層錠、コーティング錠等が知られている。しかし、かかる細剤は、胃内排泄の個人差が大きく、腸内での細剤の崩壊速度、更には細剤の崩壊後の薬物の分散性および溶出性のはらつきが大きいという欠点がある。

一方、速溶性顆粒と腸溶性顆粒とを組合せた持続性顆粒製剤も知られているが、かかる顆粒製剤は包装が嵩ばつたり、飲みにくいという欠点がある。

本発明者は、細剤と顆粒剤のそれぞれの長所を共に有し、かつ徐放性、持続性又は腸溶性等の性質を有する剤型を開発すべく総意研究の結果、本発明に到達した。即ち、本発明は、徐放性及び/又は腸溶性の実質的に球形の顆粒を複数個その内部に含有する細剤である。

かかる細剤は、例えば徐放性又は腸溶性の球形の顆粒を遠心流動コーティング法で製造し、

次いで該顆粒を他の打綻用原料粉末と混合し、乾式法により打綻することによつて製造することができる。遠心流動コーティング法、即ち、遠心流動型コーティング造粒機を用いて製造される顆粒は、通常嵩密度が0.5g/cm³以上の重実の真珠に近い球形の顆粒であるため、これを他の打綻用原料粉末と混合して打綻すれば、顆粒が破壊されることなく実質的に球形を保つたまま核剤が形成される。球形の顆粒の嵩密度が0.5g/cm³未満の場合や、顆粒と混合される他の打綻用原料粉末の割合が全体の50重量%未満の場合には、打綻に際し顆粒が破壊され易いので好ましくない。

遠心流動型コーティング造粒機を用いて球形の顆粒を得るためにには、予め成形した全体として凸形の球状核剤を遠心力により回転せしめつつ、該核剤上に結合剤を用いて被覆成分(薬物やコーティング剤)をコーティングせしめるとことによつて製造することが出来る。全体として凸形の球状核剤は、例えば乳糖、グラニニー糖

- 3 -

効成分をより多く含む顆粒を製造することができる。

本発明における徐放性の球形の顆粒は、上記の如き方法で得られた薬物を含む球形の顆粒(球状核剤に薬物をコーティングしたもの)に例えば、エチルセルロースなどのアルキルセルロース防導体、ステレン-ジビニルベンゼンコポリマー、あるいはスター-チ、テキストリソ、デキストラン、セルロース防導体などの水酸基を有する多糖類をエビクロルヒドリン、ジクロロヒドリンなどの2官能性架橋剤で処理した架橋直合物等の生体内で分解あるいは可溶化されない不溶性物質をコーティングすれば得られる。腸溶性の球形の顆粒は、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、エチルヒドロキシセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー(商品名:オイドラゼット)等の腸溶性物質をコーティ

ングすれば得られる。コーティング方法は公知のいかなる方法でもよいが、前記遠心流動コーティング法が好ましい。コーティング量は通常8~20重量%、好ましくは8~12重量%である。得られる球形の顆粒の粒度は約12~80μmのものが好ましい。

- 4 -

ングすれば得られる。コーティング方法は公知のいかなる方法でもよいが、前記遠心流動コーティング法が好ましい。コーティング量は通常8~20重量%、好ましくは8~12重量%である。得られる球形の顆粒の粒度は約12~80μmのものが好ましい。

かくして得られた徐放性及び/又は腸溶性の球形の顆粒は、好ましくはそれと同量以上の他の打綻用の原料粉末と混合され、直接粉末圧縮法や顆粒圧縮法等の乾式法で核剤に成型される。直接粉末圧縮法の場合には、例えは薬物(速効成分又は胃溶性成分)と賦形剤のほか必要に応じて粉末状の結合剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤を加えた混合物(他の打綻用の原料粉末)と、徐放性及び/又は腸溶性の球形の顆粒を混合し、綿剤機で直接核剤の形に圧縮成型する。顆粒圧縮法の場合には、例えは他の打綻用の原料粉末を一度所定の形状に圧縮した後粉碎して粉粒体とし、これと徐放性及び/又は腸溶性の球形の顆粒を混合し、さらに滑沢剤または必要

- 5 -

-90-

- 6 -

に応じてさらに崩壊剤を加えて錠剤の形に圧縮成型する。

本発明において用いられる薬物としては、経口投与が可能で徐放性、持続化、崩壊化等によつて何らかの薬効の向上・変化が期待できるものであれば特に制限はない。好ましいのは、セフアレキシン、セフアロタリシジ、セフアラジン、セフアドロキシル、セフアトリジン、アンピシリン、カルベニシリン、ヘタシリン、シクラシリン、タランビシリン、バカンビシリン、ビペラシリン、ホスホマイシン、アモキシシリン、アモキシシリンとクラブラン酸の配合物等の抗生物質やシアスター、パンクレアチン等の消化酵素である。

その他、例えばホルモン、酵素、アルカロイド、ステロイド、鎮痛薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン、鎮咳薬、利尿薬、カルフォンアミド等を用いることができる。これらの薬物は一種又は二種以上組合せて用いることができる。

本発明において、例えば腸のpHで作用する消

- 7 -

以下、実施例により本発明を詳述する。なお実施例中の量は質量量を意味する。

実施例 1

粒度 24~48 メッシュのグラニュー糖 25 kg を遠心流動型コーティング造粒機（内容積約 10 L）に入れ、ローターを 150~170 r.p.m. で回転しつつ、スリットより空気を吹き込み（空気量 150 L/min、空気温度 50~70 ℃）、上記グラニュー糖（核剤）を空気により吹き上げつつ全体として遠心力により転動させておき、これにポリビニルビロリドンの 1% 水溶液をスプレーガンからスプレーし（スプレー量 0.05 L/min）、更にコーティング粉末導入口から 25 kg のトウモロコシデンプンを徐々に添加し、これで核剤を被覆させ増粒し、以後 30 分間転動させ乾燥した。その結果、グラニュー糖（核剤）は結晶のため鋭利な角はつた部分を持つていたが、得られた被覆物は、その 90% 以上が 20~30 メッシュの球形の核剤となつていた。

- 8 -

-91-

化酵素を含む球形の顆粒を、崩壊性物質でコーティングして崩壊性の球形の顆粒とし、他の打錠用原料中の薬物として胃で作用する消化酵素を用いて本発明の錠剤を製造すれば、得られた消化酵素錠は胃内だけでなく腸内においても消化力が持続する。これは二種類の複合顆粒剤よりも取り扱いが便利でかつ飲み易いし、有核錠や多層錠よりも特に腸内での薬効が効率良く発揮されるという特徴を有する。

また、セフアレキシンやアモキシシリン等の抗生物質を含有する徐放性又は崩壊性の球形の顆粒を、同じ抗生物質を含む打錠用原料粉末と組み合せて本発明の錠剤を製造すれば、持続性に優れた抗生物質製剤が得られる。あるいは、また、薬物を含む徐放性及び/又は崩壊性の球形の顆粒と、薬物を含まない打錠用原料粉末と組み合せて錠剤とし、更にこれに崩壊性物質をコーティングした本発明の錠剤を製造すれば、腸内でのみ効率良く速効的にあるいは徐放的に又は持続的に薬効を発揮する錠剤が得られる。

- 8 -

上記の如くして得られた球形核剤をふるい分けし、20~30 メッシュのものを毎を遠心流動型コーティング造粒機で転動せしめつつ、これにポリビニルビロリドンの 1% イソプロピルアルコール溶液をスプレーし、更にパンクレアチンの微粉末 4 kg を徐々に添加し、球形核剤にパンクレアチン（約 200 メッシュ）をコーティングした。回転数、空気量、スプレー量は球形核剤を製造する場合と同じであった。その後、70 ℃ の空気を 60 分間吹き込んで乾燥し、球形顆粒を得た。

上記の如くして得られた球形顆粒 4 kg を遠心流動型コーティング造粒機に入れ、ローターを 150~170 r.p.m. で回転しつつ、スリットより空気を吹き込み（空気量 100 L/min、空気温度 30 ℃）、上記顆粒を空気により吹き上げつつ全体として遠心力により転動させておき、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの 0.6% イソプロパンノール-メチレンクロライド溶液（混合比 1:1）スプレーからスプレー

- 10 -

-(スプレー量 0.03 L/m) レココ 10 分間回転した後、60 °C の空気を 60 分間吹き込み乾燥し、腸溶性の球形顆粒を得た。

上記の如くして得られた球形顆粒と胃で作用する消化酵素と試形剤等を下記の割合で混合し、常法(乾式法)によつて錠剤に成型した。

球形顆粒	6.28 Kg
ビオジアスター ^セ ゼ 2000	0.75 Kg
ニューラーゼ	1.00 Kg
リバーゼ A.P. 6	0.50 Kg
セルラーゼ A.P. 8	0.80 Kg
結晶セルロース	2.80 Kg
トウモロコシデンプン	3.20 Kg
ステアリン酸マグネシウム	0.20 Kg

得られた錠剤中には、腸溶性の顆粒が球形のまま保持されていた。

この錠剤を日本薬局方の 1 液 pH 1.0 で崩壊性試験を行つたところ、10 分以内に腸溶性顆粒を除いては崩壊し、腸溶性顆粒は 2 時間後も変化がなかつた。この顆粒を日局の 2 液 (pH 6.5)

- 11 -

全体として遠心力により転動させておき、これに少量の脂肪酸エステルモノグリセライド(可塑剤)と軽質無水ケイ酸を含むオイドラギット L-100 の 5.5% イソプロパノール-メチレンクロライド溶液(混合比 1:1)をスプレー^ガンからスプレー(スプレー量 0.03 L/m)レココ 10 分間回転した後、60 °C の空気を 60 分間吹き込み乾燥し、腸溶性の球形顆粒を得た。

かかる腸溶性の球形顆粒を用いて、下記の組成で常法(乾式法)によつて、球形顆粒を含有する錠剤を製造した。

球形顆粒	8.0 Kg
アモキシシリン粉末	1.7 Kg
アビセル	3.5 Kg
BOG(崩壊剤)	3.3 Kg
ステアリン酸マグネシウム	0.15 Kg

実施例 3

実施例 1 で得られた球形顆粒(20 ~ 30 メッシュ)を用いて、抗生素としてセフアレキシン

- 13 -

で崩壊試験を行つたところ、10 分以内で崩壊した。

実施例 2

実施例 1 と同様にして得られた球形の核剤(20 ~ 30 メッシュ)4 Kg を遠心流動型コーティング造粒機で転動せしめつつ、これにヒドロキシプロビルセルロースの 1% イソプロビルアルコール溶液をスプレーし、更に少量のコーンスター^チを含むアモキシシリンの微粉末 4 Kg を徐々に添加し、球形核剤にアモキシシリンをコーティングした。回転数、空気量、スプレー量は実施例 1 の球形核剤を製造する場合と同じであつた。その後、70 °C の空気を 60 分間吹き込んで乾燥し、球形の顆粒を得た。

上記の如くして得られた球形顆粒 4 Kg を遠心流動型コーティング造粒機に入れ、ローターを 150 ~ 170 r.p.m で回転しつつ、スリットより空気を吹き込み(空気量 1.00 L/m、空気温度 30 °C)、上記顆粒を空気により吹き上げつつ

- 12 -

の微粉末を用いる以外は、実施例 2 の場合と同様にして、セフアレキシンの腸溶性の球形顆粒を製造した。そして、この腸溶性の球形顆粒を内部に含有するセフアレキシンの錠剤を、実施例 2 の場合と同様にして製造した。持続性のセフアレキシン顆粒錠が得られた。

特許出願人 希三製薬株式会社

代理人 弁理士 前田 純 博

